

Korean Journal of HBP Surgery
Vol. 5, No. 1, 2001

복부수술후 감염 예방에 대한 Levofloxacin(Cravit®)의 안전성과 유효성에 관한 연구

연세대학교 의과대학 외과학교실
채윤석, 최진섭, 이종훈, 김경식, 이우정, 김병로

Clinical Efficacy and Safety of Intravenous levofloxacin in Patients of Abdominal Operati

Yoon-Seok Chae, M.D., Sub-Jin Choi, M.D., Jong-Hoon Lee, M.D.,
Kyung-Sik Kim, M.D., Woo-Jung Lee, M.D., Byong-Ro Kim, M.D.
Department of Surgery, College of Medicine, Yonsei University, Korea

Abstract

Background/Aims : For the investigation of the efficacy and safety of intravenous levofloxacin, The clinical study was carried out in 30 patients with abdominal operation, especially in hepatobiliary and pancreatic division.

Methods : Randomly chosen patients received intravenous levofloxacin (250mg bid) for only 7 days. Clinical and microbiological evaluation were conducted on the day of starting and finishing levofloxacin treatmeat except for the case of combined use of antibiotics.

Results : The most commonly isolated organism was staphylococcus aureus(33%, 3/9). The overall bacteriologic eradication rate was 67%, (6/9) with clinical success rate was 96%(29/30), There were no significant dverse effects to stop the administration of the drug.

Conclusion : These results suggest that intravenous levofloxacin is effective and safe antibiotics in the fields management of abdominal operation especially in hepatobiliary and pancreas surgery.

Key Words : Levofloxacin, Quinolone antibiotics

서론

Clean wound에서는 수술시 수술부위에서 내부 장기와 피부봉합 전 창상에 대하여 면봉으로 세균 채취시 양쪽 모두에서 세균을 관찰할 수 없다. 그러나 Potentially contaminated wound에서는 내부 장기에서만 세균이 발견되나 contaminated wound에서는 양쪽 모두에서 세균이 발견된다. clean

wound에서는 감염이 잘 되지 않는 반면 오염된 창상은 30%에서 창상 감염이 생긴다. 그러므로 오염이 예상되는 창상은 수술전 예방적 항생제를 사용하는 것으로 되어 있다. Potentially contaminated wound에서는 약 10% 정도의 감염빈도를 나타내고, 이는 hollow viscus를 열 때 생기며 창상감염의 빈도는 대부분 내부장기에 있는 세균 수에 달려있다. 항생제 사용은 clean contaminated wound나 contaminated wound에 사용되는데 특히 간담도 외과영역의 대부분의 수술이 clean contaminated wound에 속하여 예방적 항생제가 필요하다.¹ 최근

책임저자 : 이우정, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 우. 120-752
연세대학교 의과대학 외과학교실
TEL: 02-361-5548 FAX: 02-313-8289
E-Mail: wjlee@yumc.yonsei.ac.kr

MRSA(Methicillin resistant staphylococcus aureus) 등의 내성균주의 만연과 병원내 감염에 의한 난치성 균주의 증가는 효과적인 항생제의 선택이라는 임상적인 문제를 계속적으로 제기해 왔다. FDA가 최근 levofloxacin을 PRSP(Penicillin resistant streptococcus pneumoniae)에 대한 적응증을 추가했는 바 이에 저자는 연세대학교 부속 세브란스병원 외과에 입원한 간담도췌장 환자를 대상으로 fluoroquinolone계 약물인 intravenous levofloxacin의 임상효과와 안정성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 5월1일부터 10월30일까지 연세대학교 부속 세브란스병원에 외과에 입원하여 복부 수술(간담도췌장)을 받은 환자를 대상으로 하였다. 나이 제한은 두지 않았고 내과적 문제(당뇨, 고혈압)가 있는 환자도 포함을 시켰으나 연구개시 48시간 이내에 항균요법을 받은 사람은 연구대상에서 제외하였다. 특히 임신부나 임신할 가능성이 있는 부인, 수유부, 신장장애가 있는 환자, 의사가 부적당하다고 판단한 자는 제외하였다.

2. 방법

환자가 처음 입원하였을 때 검사실 검사를 실시하였고 세균배양검사는 수술 방에서 검체나 가검물에서 균 배양검사를 보내었다. Levofloxacin(Cravit[®])을 250mg(1바이알)을 1일 2회 점적 정맥주사 하였으며 투여기간은 7일을 원칙으로 하였다. 환자가 7일 지나서 열이 나거나 감염의 증상이 있을 경우에는 다른 항생제로 바꾸었으며 이는 임상효과 실패로 인정하였다. 연구약 투여 완료 후 약물의 적합성 안정성을 평가하기 위하여 세균배양검사와 검사실 검사를 다시 시행하고 증상의 호전도를 기록한 뒤, 치료를 종료하였다. 관찰항목으로는 체온, 맥박, 호흡, 혈압, 오한, 발열, 자발통, 압통, 발적, 종창, 배농, 위막형성 등이고 이를 투여개시일 및 투여 종료일에 관찰 조사표에 기록하였다. 연구의 안전성을 평가하기 위하여 검사실 검사로 투여 개시일 및 투여 종료일에 혈액검사(Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, RBC, WBC), 혈청화학검사(SGOT, SGPT,

Glucose, Creatinine, BUN, Total bilirubin, Al-P), 요당검사(당, 단백, Urobilinogen)를 실시하였고, 부작용 발현여부는 발현증상이 있으면 증상을 쓰고 발현일 정도(경증, 중등증, 중증), 연구약과의 관계(1. 명확한 관계가 있다. 2. 다소 관련이 있다. 3. 거의 관련이 없다. 4. 관련이 멀다. 5. 관련이 없다.)등으로 기록하였다. 치료 효과판정은 세균학적검사를 근거로 균 소실, 균 일부소실, 균 교대, 불변, 평가불가등 5단계로 구분하였고, 임상효과는 증상 및 증후를 근거로 치유, 개선, 실패, 평가불가로 4단계로 구분하였다.

결과

1. 환자특성

본 연구에 등록된 30명의 연령분포는 39세에 81세였으며 평균연령은 60세였고 성별 비는 남자 19명, 여자 11명이었다. 질환별로는 간암 10예, 담도암 5예, 췌장암 5예, 담관암 2예, 담낭담석 2예, 담도결석 1예, 담낭암 1예, 십이지장암 1예, 간농양 1예, 간내결석 1예, 총담관낭 1예였다. Medical History를 가지고 있는 사람은 당뇨만을 가지고 있는 사람이 3명, 고혈압을 가지고 있는 사람이 1명, 당뇨와 고혈압을 가지고 있는 사람이 1명이었다. 알레르기를 가지고있는 사람은 한 사람도 없었다.

2. 임상증상의 변화

투약전 오한 및 발열이 있으면서 자발통 및 압통이 있는 환자가 7명이 있었으나 모두 연구기간 투약 종료 후 증상들이 소실되었다. 그 외 종창이나 발적 배농, 위막형성을 보이는 환자는 없었다.

3. 세균학적 검사 결과

약제투여전 세균학적 검사결과는 Staphylococcus aureus 가 3명, Enterococcus faecium이 1명, Acinetobacter baumannii가 1명, Pseudomonas aeruginosa가 1명, Candida 가 1명, E.Coli 및 Enterococcus faecalis 가 나온 사람이 1명, E.Coli 와 Bacteroid fragilis가 나온 사람이 1명이었다. 21 예에서는 균이 검출되지 않았다. 투약 후 Candida albicans, Enterococcus faecalis 와 E.coli가 나온 경우와 Acinetobacter baumannii가 나온 경우를 제외하곤 투약전 검출된 세균이 모두 박멸되었다 (Table. 1).

Table. 1 Result of microbial tests

균주(약물투여전)	No	약물투여후
Staphylococcus	3	소실
Enterococcus faecium	1	소실
Acinetobacter baumannii	1	잔존
Pseudomonas aeruginosa	1	소실
Candida albicans,	1	잔존
E.Coli, Enterococcus faecalis	1	잔존
E.Coli, Bacteroid fragilis	1	소실

4. 검사실 검사의 변화

투약전 검사실 검사로써 환자가 연구에 등록된 당일 혈액 검사, 혈청화학검사, BUN 및 혈청 Creatinine치 및 요검사를 시행하였고 종료 시에 상기 검사를 다시 시행하였으나 유의할만한 이상 소견을 발견할 수 없었다.

5. 부작용 발생여부

Levofloxacin을 투약한 환자들 중 29에서는 부작용이 없었지만 1예에서 전신에 소양감을 동반하지 않은 발적이 보여 약을 중단하고 호전되어진 경우가 있었으나 약제와의 관계는 명확하지 않았다.

6. 유효성 판정

세균학적 검사를 근거로 효과를 판정한 결과 투약 전 세균이 검출된 9예에서 6명에서 균이 소실되어 67%의 균소실이 있었으며 9예 중 3예에서 균이 소실되지 않아 33%에서 균이 불변하였으며 나머지 21예에서는 균이 자라지 않아 세균학적 균소실여부는 명확하게 알 수 없어 평가가 불가능하였다. 임상 효과를 판정한 결과 증상이 악화되어 투약을 중지한 경우는 없었고, 투약 후에도 임상증상이 개선되지 않아 약을 다른 약으로 바꾼 1예를 제외하곤 치유가 29명으로 96%의 우수한 효과가 있었다 (Table. 2).

고찰

1962년 처음으로 nalidixic acid라는 quinolone 제제를 합성하여 사용한 이래로 많은 합성물질들이 개발되어 왔는데, 1980년대에 소개된 ciprofloxacin 같은 fluoroquinolone 항생제 등은 대부분 그람음성균에 대해서는 강한 살균력을 가지고

있으나, 그람 양성균에 대한 항균력은 제한적인 것으로 알려져 있다. 반면에 1990년대 초기 개발된 cinafloxacin이나 sparfloxacin같은 quinolone 제제는 그람음성균과 그람양성균 모두에 강한 항균력을 나타내는 것으로 알려졌으며 여러 감염성 질환에 사용되어 왔다.^{2,3} Levofloxacin은 ofloxacin에서 항균활성의 대부분을 차지하는 L-form의 광학이성질체만을 선택적으로 합성한 fluoroquinolone계 항생제로서 주요 작용 기전은 다른 fluoroquinolone제와 마찬가지로 bacterial DNA replication의 필수 효소인 DNA gyrase의 활성을 억제하여 세균의 증식을 방해하는 것으로 알려져 있다.⁴ Levofloxacin은 아주 광범위한 항균 스펙트럼을 가지고 있어 포도상구균, 폐렴구균, 화농연쇄상구균, 용혈연쇄상구균, 장구균속, 대장균, 세라치아속, 프로테우스속을 포함한 장내 세균, 녹농균을 포함한 비발효 그람 음성균, 인플루엔자, 임균 등에 강력한 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있으며 클라미디아에도 항균력을 보인다고 한다.⁵ 본 관찰에서는 9예에서 세균관찰이 가능했으며 이중 6예에서 균이 박멸되어 치료 반응율은 67%을 보였다. Levofloxacin의 부작용은 다른 fluoroquinolone제제의 부작용과 비슷하거나 약간 경미한 것으로 알려져 있는데⁶ 발작 등 중추신경계 증상의 발생 가능성이 가장 적은 것으로 보고 되고있다.⁷ 그리고 알레르기 반응이 0.5-2% 정도에서 발생할 수 있는데 발진, 소양감, 광과민성 발진 등이 주로 perfloxacin이나 fleroxacin을 사용한 경우에 나타날 수 있다고 한다. 이 밖에 일시적인 혈청 간효소치의 상승(2-3%)이나 일시적인 경한 백혈구감소증(0.2-3%) 또는 호산구증가증(0.2-2%) 등이 보고된 바 있다.⁸ 본 연구에서는 1예에서 발진이 보였으나 Levofloxacin 투여를 중단하고 증상이 개선되었으나 본 약과의 관계는 알 수 없었고 간 효소치는 SGOT는 30명 중 9명이 증가하여 30%을 보였고, SGPT는 30명 중 16명이 증가하여 53%의 증가를 보여주었지만 수술대상 환자들이 간 담도계 질환을 가진 사람이 대부분이어서 이에 대한 고려가 있어야겠다. 혈청Creatinine 치는 30명 중 7명이 증가하여 23% 증가율을, 혈청BUN은 6명이 증가하여 20%의 증가율을 보였다. 그러나 수술후 회복과정에서 수액의 부족 등으로 인한 GFR의 감소로 BUN,

Table 2. Patient data and Clinical results

No	Sex /Age	Disease	Bacterial Culture (약물투여전)	Bacterial Culture (투여후)	Side effect	Bacterial effect*	Clinical effect*
1	M/72	GB Ca	N*	N	No	5	1
2	M/60	Pancreatic Ca	Staphylococcus aureus	N	No	1	1
3	F/61	GB stone	P.aeruginosa	N	No	1	1
4	M/62	Pancreatic Ca	Acinetobacter baumanni	Acinetobacter baumanni	No	4	1
5	M/69	CBD Ca	N	N	No	5	1
6	M/55	HCC	N	N	No	5	1
7	F/70	Pancreas Ca	Candida Albicans	Candida Albicans	No	4	3
8	M/66	CBD Ca	N	N	No	5	1
9	M/44	HCC	N	N	Yes	5	1
10	F/52	Choledochal Cyst	N	N	No	5	1
11	F/42	Pancreatic Ca	N	N	No	5	1
12	F/54	HCC	N	N	No	5	1
13	M/81	CBD Ca	N	N	No	5	1
14	F/52	CBD Ca	Enterococcus faecium	N	No	1	1
15	M/55	Duodenal Ca	E.Coli,Bacteroid	N	No	1	1
16	F/59	Liver abscess	N	N	No	5	1
17	F/65	CBD Ca	Staphylococcus aureus	N	No	1	1
18	M/45	HCC	N	N	No	5	1
19	F/63	HCC	N	N	No	5	1
20	M/58	CBD stone	Staphylococcus aureus	N	No	1	1
21	M/62	HCC	N	N	No	5	1
22	M/60	GB stone	N	N	No	5	1
23	M/53	HCC	N	N	No	5	1
24	M/59	Cholangio Ca	N	N	No	5	1
25	M/74	Lt,IHBD stone	Enterococcus faeculis, E.Coli	Enterococcus faeculis,E.Coli	No	4	1
26	F/64	HCC	N	N	No	5	1
27	M/39	Cholangio Ca	N	N	No	5	1
28	M/40	HCC	N	N	No	5	1
29	M/41	HCC	N	N	No	5	1
30	M/62	Pancreatic Ca	N	N	No	5	1

* N : no organism HCC: Hepatocellular carcinoma, GB : gallbladder, CBD : common bile duct, IHBD
intrahepatic bile duct

* Bacterial effect : 1. 균 소실, 2. 균 일부소실, 3. 균 교대, 4. 불변, 5. 평가불가

* Clinical effect : 1. 치유, 2. 개선, 3. 실패, 4. 평가불가

복부수술후 감염 예방에 대한 Levofloxacin(Cravit®)의 안전성과 유효성에 관한 연구

Creatinine 의 증가를 가져올 수 있으므로 의의가 있다고는 볼 수 없을 것으로 사료된다. 본 연구에서 bacteriological eradication ratio는 세균이 검출된 9예에서 6예에서 균이 소실되어 67%였으며 clinical success는 30예중 29예로 96%이었으며 검사실 소견상 유의할만한 이상 및 부작용은 보고되지 않아 복부수술후 감염 예방에 있어서 intravenous Levofloxacin 은 임상적으로 안전하고 우수한 약제로 생각된다.

결론

저자들은 2000년 5월부터 2000년 10월까지 연세대학교 외과에서 수술한 30명을 대상으로 levofloxacin(Cravit®)을 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 총 30예의 각종 복부수술을 받은 환자 중 29예

에서 임상적 호전을 보여 그 유효율은 96%이었다.

2) 세균학적 검사를 근거로 효과를 판정한 결과 투약전 세균이 검출된 9예에서 6명에서 균이 소실되어 67%의 균소실이 되었으며 9예 중 3예에서 균이 소실되지 않아 33%에서 균이 불변하였으며 나머지 21예에서는 균이 자라지 않아 세균학적 균소실 여부는 명확하게 알 수 없어 평가가 불가능하였다.

3) 부작용으로는 1예에서 전신 발진을 호소하여 투약을 중지하였지만 29예에서는 부작용이 발견되지 않았다.

4) 투약전과 투약후 실시한 검사실 소견에서 특별한 이상소견을 발견할 수 없었다.

이상의 결과로 볼 때 복부수술환자에서 levofloxacin 250mg bid로 7일간 정맥주사는 상처감염을 막고 정상적인 상처회복에 효과적이고 안전한 약물로 사료된다.

참고문헌

1. 김진복. 최신외과학. 1st ed, 1995:390-411
2. 오명돈. 새로 나온 퀴놀론계 항균제. 대한화학요법학회지 1994;12:17-23
3. Lamp KC, Baily EM, Rybak MJ. Ofloxacin clinical pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics 1992;22:32-46
4. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agent. N Eng Journal Med 1991;324:384-394
5. Fish DN, Chow AT. The Clinical Pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinetics 1997;32:101-119
6. Saito A, Shigeno Y, Irabu Y, Fukuhara H. Clinical study on levofloxacin in the field of internal medicine, In Japanese. Chemotherapy 1992;40(Suppl.3):147-169
7. Hori, S, Kanemitsu K, Shimada J. Convulsant activity of DU-6859 - newly synthesized quinolone- comparative study on convulsant activity of new quinolones. Proceeding of the 33rd interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy abstract 1993;1002
8. Fort FL. Mutagenicity of quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1990;26(supp.D):7-29